

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

Ref 3
(abstract)

(11)Publication number : 07-242670

(43)Date of publication of application : 19.09.1995

(51)Int.Cl.

C07D487/14

A61K 31/505

A61K 31/505

A61K 31/505

A61K 31/505

A61K 31/505

(21)Application number : 06-062121

(71)Applicant :

POLA CHEM IND INC
LEDERLE JAPAN LTD

(22)Date of filing : 08.03.1994

(72)Inventor :

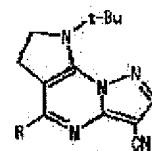
SUZUKI TOSHIMITSU
YUASA MASAYUKI
TAKAKUWA TAKAKO
KISHII KENICHI
MATSUNAGA HIROSHI
SHIMIZU HISASHI
KANEDA SOICHI
KUMAGAI TOSHIO
NAGASE HIRONOSUKE

(54) PYRROLO(3,2-E)PYRAZOLO(1,5-A)PYRIMIDINE DERIVATIVE AND CIRCULATORY DISEASE-TREATING AGENT USING THE SAME

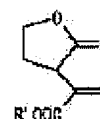
(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a novel pyrimidine derivative which is useful as a therapeutic agent for cardiovascular diseases because it has high vasodilation, hypotension, antilipemic action and platelet aggregation inhibition with durable effectiveness and high safety in reduced costs.

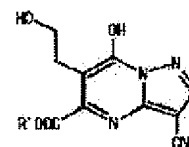
CONSTITUTION: This compound is expressed by formula I [R is COOR₁, NR₁R₂ (R₁, R₂ are H, a lower alkyl), cyano, halogen] or its salt, for example, ethyl 8-tert.-butyl-3-cyano-6,7-dihydro-8H-pyrrolo[3,2-e]pyrazolo-[1,5-a]pyrimidine-5- carboxylate. The compound is obtained, for example, by reaction of γ - butyrolactone to react with a lower alkyl oxalate, reaction of the product, the compound of formula II (R' is a lower alkyl), with 3-amino-4-cyano-pyrazole, ring closure reaction, chlorination of the product of formula III followed by reaction of the chloride with tert.-butylamine.



I



II



III

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-242670

(43) 公開日 平成7年(1995)9月19日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 487/14		7019-4C		
A 6 1 K 31/505	ABN			
	ABR			
	ABU			
	ACB			
審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 23 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平6-62121	(71) 出願人	000113470 ポーラ化成工業株式会社 静岡県静岡市弥生町6番48号
(22) 出願日	平成6年(1994)3月8日	(71) 出願人	000230478 日本レダリー株式会社 東京都中央区京橋1丁目10番3号
		(72) 発明者	鈴木 利光 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ 化成工業株式会社戸塚研究所内
		(72) 発明者	湯浅 雅之 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ 化成工業株式会社戸塚研究所内
		(74) 代理人	弁理士 草間 攻 (外1名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピロロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体及びこれを含有する循環器系疾患治療剤

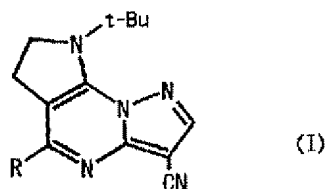
(57) 【要約】

【目的】 優れた血管拡張作用、降圧作用、抗高脂血症作用及び血小板凝集抑制作用を有する新規なピロロ

[3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体またはその塩、並びにこれを有効成分とする循環器系疾患治療剤の提供。

【構成】 一般式 (I) :

【化1】



式中、Rは以下の置換基：COOR¹、CONR¹ R²、シアノ基、NR¹ R²、CH₂ R³、ハロゲン原子（ここでR¹及びR²は夫々独立に水素原子又は低級アルキル基であり、R³はベンジルオキシ基、ヒドロキシ基又はピリジニウム基である）のいずれかである、で示されるピロロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピ

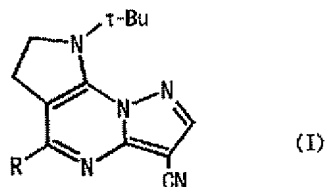
リミジン誘導体又はその塩、並びにこれを有効成分とする循環器系疾患治療剤。

1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 次の一般式 (I)

【化 1】



式中、R は以下の置換基：

- (i) COOR^1
- (ii) $\text{CONR}^1 \text{R}^2$
- (iii) シアノ基
- (iv) $\text{NR}^1 \text{R}^2$
- (v) $\text{CH}_2 \text{R}^3$
- (vi) ハロゲン原子

(ここで R^1 及び R^2 は夫々独立に水素原子又は低級アルキル基であり、 R^3 はベンジルオキシ基、ヒドロキシ基又はピリジニウム基である) のいずれかである、で示されるピロロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体又はその塩。

【請求項 2】 請求項 1 記載のピロロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体又はその塩を有効成分とする循環器系疾患治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は優れた血管拡張作用、降圧作用、抗高脂血症作用及び血小板凝集抑制作用を有する新規なピロロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体又はその塩、並びにこれを有効成分とする循環器系疾患治療剤に関する。

【0002】

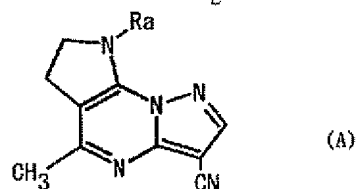
【従来の技術】 我が国の人口の老齢化に伴い、その死因は循環器系疾患が増加し、悪性腫瘍と共に大きな割合を占めていることは周知の事実である。循環器系疾患治療薬として血管拡張により血圧を降下させ且つ血流の改善作用を行うことは極めて有効な方法であり、また血小板凝集作用を抑制することは動脈血栓の発生を防止する有力な手段である。また Ca^{2+} ブロッカー作用を有する化合物は抗不整脈作用を有する場合が多く、これらの疾患は相互に関連がある。したがって、これらの循環器系疾患に対し総合的に有効な薬剤の開発が望まれている。

【0003】 かかる観点に立脚し、本発明者らは先に下記一般式 (A)：

【0004】

【化 2】

2

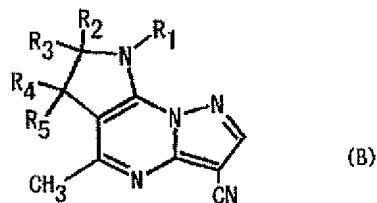


【0005】 で表わされるピロロ [3, 2-e] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体が優れた循環器系疾患に対する治療作用を有することを見出し、特許出願した (特開平 2-275882 号公報)。しかしながら、この化合物 (A) はインビトロでは優れた効果を示すが、インビボにおいてはピロリン環部分が容易に酸化的代謝を受け不活性化が起こってしまい、効果が持続しないという欠点を有していた。

【0006】 続いて本発明者らは、下記一般式 (B)：

【0007】

【化 3】



【0008】 で表される化合物が生体内で不活性化し難く、薬効の持続が良好であることを見出し、上記式 (A) の化合物の欠点を克服する薬剤となることを期待して特許出願した (特開平 5-255377 号公報)。

【0009】 ところが、上記式 (B) の化合物は、ピロリン環部分への酸化的代謝を避けるためにアルキル基等の置換基を導入しているため種々の立体異性体が存在する。このため、式 (B) の化合物を医薬品として製品化する場合にはこれらの立体異性体を分離する必要がある、製造コストが高くなってしまいう問題があった。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】 以上のとおり、循環器系に対する優れた薬理活性を有する化合物が見出されながら、生体内での不活性化や製造コストが問題となり、未だ、優れた循環器系疾患治療剤として現実に製品化し得る化合物が得られていないのが実情であった。

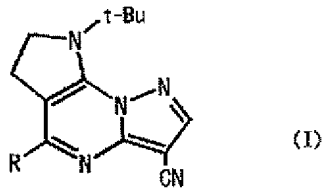
【0011】

【課題を解決する為の手段】 かかる実情に鑑み鋭意検討を行った結果、本発明者らは、後記一般式 (I) で表わされる化合物が循環器系に対する優れた薬理活性を有することを見出し、その薬効の持続性が良好であり、かつ製造工程で立体異性体を生じないため製造コストを低く押さえることが可能であることを確認して本発明を完成した。

【0012】 すなわち、本発明は次の一般式 (I)

【0013】

【化 4】



【0014】式中、Rは以下の置換基：

- (i) COOR^1
- (ii) $\text{CONR}^1 \text{R}^2$
- (iii) シアノ基
- (iv) $\text{NR}^1 \text{R}^2$
- (v) $\text{CH}_2 \text{R}^3$
- (vi) ハロゲン原子

(ここで R^1 及び R^2 は夫々独立に水素原子又は低級アルキル基であり、 R^3 はベンジルオキシ基、ヒドロキシ基又はピリジニウム基である)のいずれかである、で示されるピロロ[3, 2-e]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体又はその塩、およびこれらの化合物を有効成分とする循環器系疾患治療剤を提供するものである。

【0015】本発明が提供する化合物は、薬効の持続化及び製造コストの面で前記式(A)並びに(B)で表さ

れる化合物の各問題点を克服し得るものであり、優れた循環器系疾患治療剤として現実の製品化が期待されるものである。以下に本発明の化合物について更に詳細に説明するが、本明細書中において、「低級」なる語はこの語が付された基または化合物の炭素原子数が1~7個、好ましくは1~4個であることを意味する。

【0016】また、「ハロゲン原子」とは、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素等であり、好ましくは塩素もしくはフッ素を意味する。

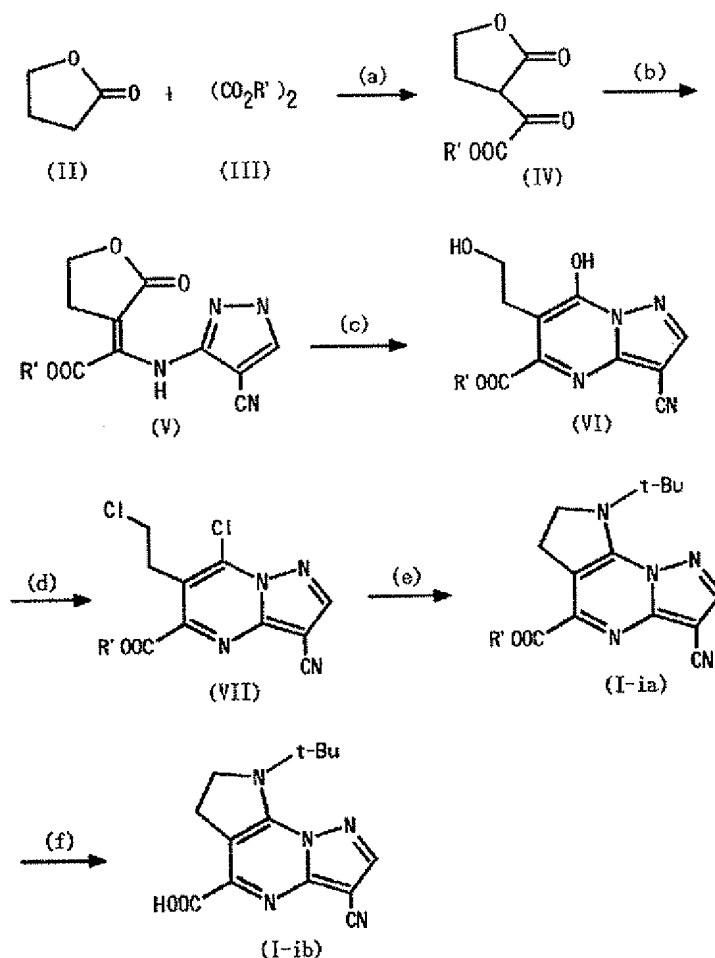
- 10 【0017】「低級アルキル基」は直鎖状または分岐鎖状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチル等が挙げられるが、好ましくはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルである。

- 20 【0018】(1)本発明化合物(I)のうち置換基Rが(i) COOR^1 である化合物(I-i)は、例えば次の反応式Aの各工程に従い製造することができる。

【0019】

【化5】

反応式 A



【0020】(式中、R' は低級アルキル基を表す。)

【0021】すなわち、工程 (a) は γ-ブチロラクトン (II) とシュウ酸のジ低級アルキルエステル (III) とを反応させて式 (IV) で示される化合物を合成する工程である。反応は、それ自体不活性な溶媒、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン、n-ヘキサン、ジクロルメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール等の適当な溶媒中で、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、ピリジン、ピコリン、ルチジン、N, N-ジメチルピリジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の有機塩基、またはジイソプロピルアミン等のジ(低級)アルキルアミンとn-ブチルリチウム等のアルキルリチウムとの組み合わせからなる塩基の存在下に、式 (II) の化合物と式 (III) の化合物とを約-78~約0℃の比較的低温下で数10分~数時間攪拌することにより行うことがで

きる。

【0022】上記の反応により式 (IV) の化合物が得られ、反応液はそのまま次の工程で用いることができるが、必要に応じて、反応液を通常行われる精製手段、例えばろ過、デカンテーション、抽出、洗浄、溶媒留去、カラム又は薄層クロマトグラフィー、再結晶、蒸留、昇華等に付すことにより、式 (IV) の化合物を単離精製することもできる。

【0023】次の工程 (b) は上記工程で得られる式 (IV) の化合物に3-アミノ-4-シアノピラゾールを反応させて、式 (V) で示される化合物を得る工程である。反応は、前記した中から適宜選択される溶媒中で、例えばトリフルオロボラン・メタノールコンプレックス等のルイス酸の存在下に、上記両化合物を約0℃~溶媒の沸点程度の温度で約1~約24時間攪拌することにより行うことができる。

【0024】上記の反応で得られる式 (V) の化合物は、反応液のまま次の工程に用いることができるが、必要に応じて、前記した通常の精製手段により単離精製することもできる。

7

【0025】次の工程(c)は上記工程で得られる式(V)の化合物を閉環して式(VI)で示される化合物を得る工程である。反応は、無溶媒又は前記した中から適宜選択される溶媒中で、前記例示した有機塩基、例えばトリエチルアミンの存在下、式(V)の化合物を約0℃～溶媒の沸点程度の温度で約1～約24時間攪拌することにより行うことができる。

【0026】上記の反応で得られる式(VI)の化合物は、反応液のまま次の工程に用いることができるが、必要に応じて、前記した通常の精製手段により単離精製することもできる。

【0027】次の工程(d)は上記工程で得られる式(VI)の化合物をクロル化し、式(VII)で示される化合物を得る工程である。反応は、無溶媒又は前記した中から適宜選択される溶媒中で、前記例示した有機塩基、例えばトリエチルアミンの存在下、式(VI)の化合物と例えば五塩化リン、チオニルクロリド、オキシ塩化リン等のクロル化剤とを、溶媒の沸点程度の比較的高温で約30分～約5時間攪拌することにより行うことができる。なお、上記反応は不活性ガス、例えばアルゴンガス若しくは窒素ガス気流中で行うのが好ましい。

【0028】上記の反応で得られる式(VII)の化合物は、反応液のまま次の工程に用いることができるが、必要に応じて、前記した通常の精製手段により単離精製することもできる。

【0029】次の工程(e)は上記工程で得られる式(VII)の化合物にtert-ブチルアミンを反応さ

8

せて式(I-ia)で示される化合物、すなわち本発明の式(I)で示される化合物の置換基Rが低級アルキル基でエステル化されたカルボキシル基である化合物を得る工程である。反応は、前記した中から適宜選択される溶媒中で、式(VII)の化合物とtert-ブチルアミンとを、約0～約100℃程度の温度で約30分～約5時間攪拌することにより行うことができる。

【0030】上記の反応で得られる式(VII)の化合物は、反応液のまま次の工程に用いることができるが、必要に応じて、前記した通常の精製手段により単離精製することもできる。

【0031】上記の反応で得られる式(I-ia)の化合物は、必要に応じて次の工程(f)において加水分解することにより、本発明の式(I)で示される化合物の置換基Rがカルボキシル基である化合物(I-ib)を得ることができる。

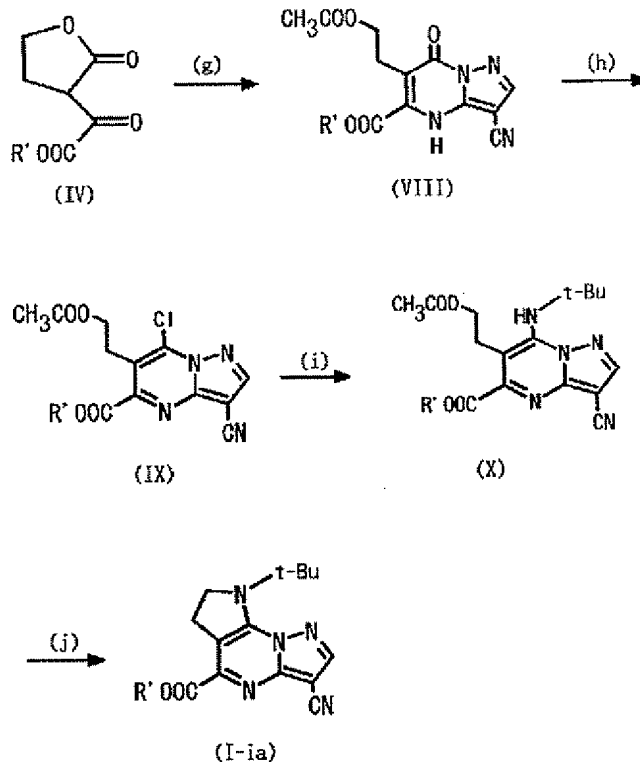
【0032】本工程(f)における式(I-ia)の化合物の加水分解反応は、カルボン酸の低級アルキルエステルを加水分解するために通常用いられる、例えばアルカリ性又は酸性等の一般的反応条件下で容易に実施することができる。

【0033】また、上記式(I-ia)の化合物は、他の方法、すなわち前記工程(a)で得られる式(IV)の化合物を原料として次の反応式Bの各工程に従い製造することもできる。

【0034】

【化6】

反応式 B



【0035】(式中、R' は前記定義のとおりである。)

【0036】すなわち、工程 (g) は前記反応式 A の工程 (b) と同様に、式 (IV) の化合物に 3-アミノ-4-シアノピラゾールを反応させる工程であるが、反応溶媒中に酢酸を存在させ、かつ攪拌を比較的高温で行うことにより、式 (VIII) で示される化合物を得ることができる。

【0037】上記工程で得られた化合物 (VIII) は次の工程 (h) においてクロル化されて、式 (IX) で示される化合物に変換される。かかるクロル化反応は、前記反応式 A の工程 (d) で述べたのと同様の方法で行うことができる。

【0038】工程 (i) は、上記工程 (h) で得られた化合物 (IX) に tert-ブチルアミノ基を導入して式 (X) で示される化合物を得る工程である。反応は前記反応式 A の工程 (e) で述べたのと同様の方法で行う

ことができる。

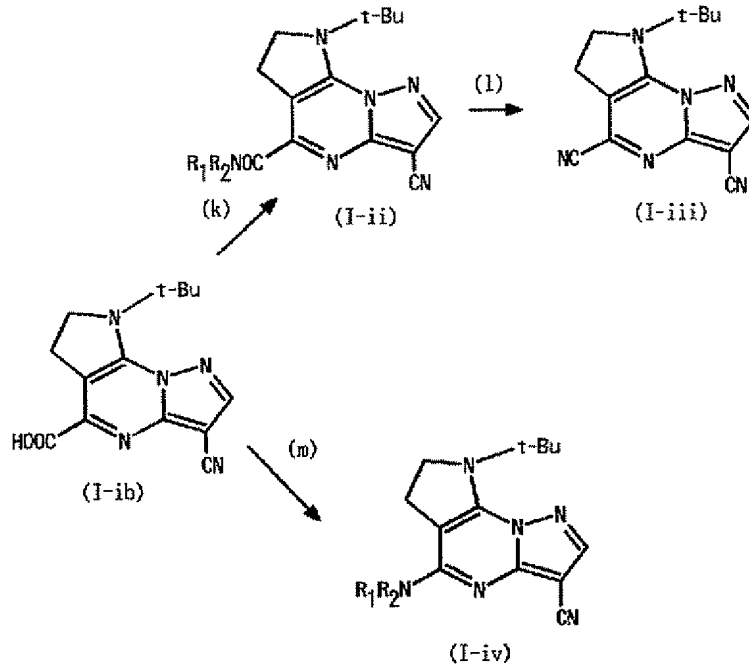
【0039】工程 (j) は、上記工程 (i) で得られた化合物 (X) を閉環させて化合物 (I-ia) を得る工程である。反応は、前記した中から適宜選択される溶媒中で、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属；水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物のような無機塩基の存在下に、室温～約 80℃程度の温度で約 30 分～約 5 時間攪拌することにより行うことができる。

(2) 本発明化合物 (I) のうち置換基 R が (ii) CONR¹R² である化合物 (I-ii)、(iii) シアノ基である化合物 (I-iii)、および (iv) NR¹R² である化合物 (I-iv) は、例えば次の反応式 C の各工程に従い製造することができる。

【0040】

【化 7】

反応式 C



【0041】(式中、 R^1 及び R^2 は前記定義のとおりである。)

【0042】すなわち、工程 (k) は前記反応式 A の工程 (f) で得られる式 (I-ib) で示される化合物のカルボキシル基を活性化した後アミンを反応させて、本発明の式 (I-ii) で示される化合物を得る工程である。反応は、前記で例示した中から適宜選択される溶媒中で、好ましくはトリエチルアミン等の有機塩基の存在下、式 (I-ib) の化合物とカルボン酸活性化試薬、例えばチオニルクロリド、塩化ホスホリル、五塩化リン、オキザリルクロリド等のカルボン酸のクロル化剤；クロル炭酸エチル、クロル炭酸イソブチル、クロル炭酸メチル等のハロゲン化炭酸アルキル化合物；ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド等とを約 -78 ~ 約 0℃ 程度の比較的低温で数分 ~ 約 2 時間攪拌して式 (I-ib) の化合物のカルボキシル基が活性化された反応中間体を得、次いでこの中間体にアミン類を加えて約 0 ~ 約 60℃ 程度の温度で攪拌することによって実施することができる。この反応で用いるアミン類としては、例えばアンモニア、メチルアミン、ジエチルアミン等を例示することができる。

【0043】上記の反応で得られる本発明の式 (I-ii) の化合物の内置換基 R^1 及び R^2 のいずれもが水素原子である化合物は、さらに次の工程 (1) で脱水反応に付すことによって本発明の式 (I-iii) で示される化合物に変換することができる。かかる脱水反応は、無溶媒、または前記で定義した中から適宜選択される溶

媒中で、当該化合物とオキシ塩化リン等の脱水剤とを溶媒の沸点程度の比較的高温で約 30 分 ~ 約 2 時間攪拌することにより行うことができる。

【0044】一方、工程 (m) に示すように、式 (I-ib) の化合物は本発明の式 (I-iv) で示される化合物に導くこともできる。この工程は、前記例示した有機塩基、例えばトリエチルアミン等の存在下、例えば t-tert-ブタノール中で式 (I-ib) の化合物とジフェニルリン酸アジドとを、溶媒の沸点程度の比較的高温で約 2 時間 ~ 約 1 日攪拌し、次いで、得られる化合物を加水分解することによって実施することができる。かかる反応によって式 (I-iv) の置換基 R^1 及び R^2 が水素原子である化合物が得られるが、得られる化合物に更にハロゲン化アルキルを反応させれば容易にモノもしくはジ-低級アルキル置換した式 (I-iv) の化合物を得ることができる。

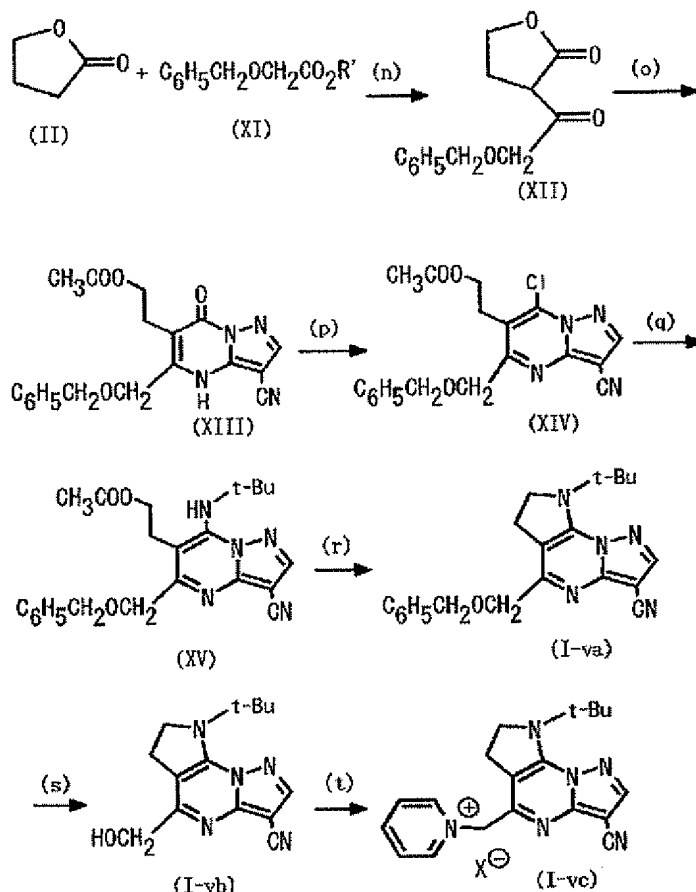
【0045】また、上記工程 (k) で得られる式 (I-ib) の化合物のカルボキシル基が活性化された反応中間体を原料として、この化合物にナトリウムアジドを反応させることによって、式 (I-iv) の置換基 R^1 及び R^2 が水素原子である化合物を得ることができる (後記実施例 15 参照)。

【0046】(3) 本発明化合物 (I) のうち置換基 R が (v) CH_2R^3 である化合物 (I-v) は、例えば次の反応式 D の各工程に従い製造することができる。

【0047】

【化 8】

反応式 D



【0048】(式中、 X^- は塩形成性陰イオンを表し、 R' は前記定義のとおりである。)

【0049】すなわち、工程 (n) は、 γ -ブチロラクトン (II) とベンジルオキシ酢酸の低級アルキルエステル (XI) とを反応させて式 (XII) で示される化合物を合成する工程である。反応は、前記で例示した中から適宜選択される溶媒中で、前記で例示した有機塩基、例えばジイソプロピルアミン等のジ (低級) アルキルアミンと n -ブチルリチウム等のアルキルリチウムとの組み合わせからなる塩基の存在下に、式 (II) の化合物と式 (XI) の化合物とを約 $-78 \sim -90^\circ\text{C}$ の比較的低温で数10分～数時間攪拌することにより行うことができる。

【0050】上記の反応で得られる式 (XII) の化合物は、反応液のまま次の工程に用いることができるが、必要に応じて、前記した通常の精製手段により単離精製することもできる。

【0051】上記の工程で得られる式 (XII) の化合物は、続く工程 (o) ～ (r) で前記反応式 B の工程

(g) ～ (j) において行った方法に準じて反応を行うことにより、置換基 R^3 がベンジルオキシ基である本発明の式 (I-va) で示される化合物に変換することが

できる。

30 【0052】次いで、工程 (s) において当該式 (I-va) の化合物を脱ベンジル化することにより、置換基 R^3 がヒドロキシ基である本発明の式 (I-vb) で示される化合物を得ることができる。反応は、前記で例示した中から適宜選択できる溶媒中で、エチルチオール等のメルカプト化合物存在下、式 (I-va) の化合物と例えばトリフルオロボラン・エーテルコンプレックス等のルイス酸とを約 $0 \sim 60^\circ\text{C}$ 程度の温度で約2時間～約一週間攪拌することにより行うことができる。

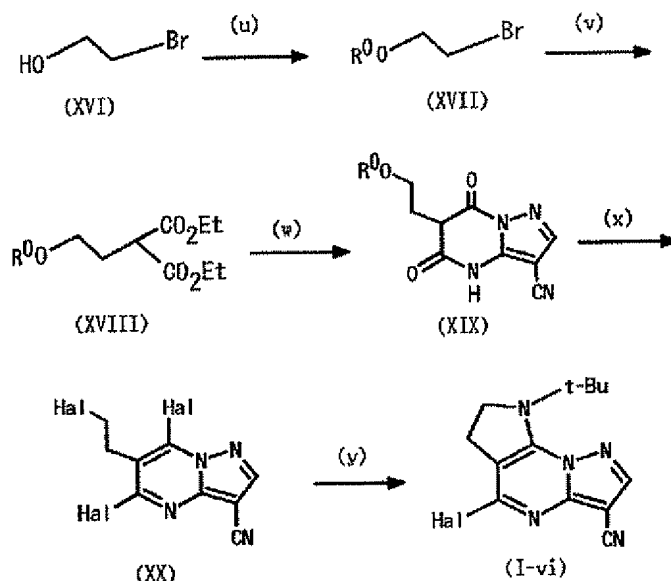
40 【0053】さらに、上記反応で得られる式 (I-vb) の化合物は、工程 (t) においてまずヒドロキシ基を活性化し、次いでピリジンと反応させることによって置換基 R^3 がピリジニウム基である本発明の式 (I-vc) で示される化合物を合成することができる。ヒドロキシ基の活性化は、前記で例示した中から適宜選択される溶媒中で、トリエチルアミン等の有機塩基の存在下、当該式 (I-vb) の化合物に例えばメタンスルホニルクロリド、4-トルエンスルホニルクロリドなどの有機スルホニルハライド等のヒドロキシ基の活性化試薬を、約 $-20^\circ\text{C} \sim$ 室温程度の比較的低温で約2時間～約2日間反応させることにより行うことができる。かかる反

応によって得られる化合物は、反応液のまま次の工程に用いることができるが、必要に応じて、前記した通常の精製手段により単離精製することもできる。

【0054】続いて、前記で例示した中から適宜選択される溶媒中で、当該化合物にピリジンを加えて約0～約60℃程度の温度で約1日～約一週間撹拌すれば、本発明の式(I-v c)の化合物を得ることができる。

【0055】なお、上記の反応で得られる式(I-v c)のピリジニウム化合物は塩形成性陰イオンとの塩と*

反応式 E



【0058】(式中、 R^0 はヒドロキシ基の保護基を表し、Hal はハロゲン原子を表す。)

【0059】すなわち、工程(u)は、エチルブロミドリン(XVI)のヒドロキシ基を保護して式(XVII)で示される化合物を得る工程である。ここで、ヒドロキシ基の保護基としては、例えばアセチル、ベンゾイル等の脂肪族あるいは芳香族アシル基；ベンジル、トリフェニルメチル等のアラルキル基；ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル等の置換若しくは非置換ベンジルオキシカルボニル基；tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、フェニルイソプロピルジメチルシリル等の置換シリル基；テトラヒドロピラニル基等を例示することができるが、好ましくは、トリフェニルメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基又はテトラヒドロピラニル基が用いられる。

【0060】反応は、前記で例示した中から適宜選択される溶媒中で、式(XVI)の化合物に、好ましくはイミダゾール等の有機塩基存在下、例えばトリフェニルメチルクロリド、tert-ブチルジメチルシリルクロリド等の上記保護基として例示した基がハロゲン化された

*して単離することができるが、ここで、塩形成性陰イオンとしては上記ヒドロキシ基の活性化に用いた活性化試薬からハロゲン原子が脱離した基、例えば有機スルホニル基の陰イオンが該当する。

【0056】(4)本発明化合物(I)のうち置換基Rが(vi)ハロゲン原子である化合物(I-vi)は、例えば次の反応式Eの各工程に従い製造することができる。

【0057】

【化9】

化合物を加えて撹拌することにより、またはトシル酸等の有機酸存在下にジヒドロピランを加えて撹拌することにより、行うことができる。反応は約0～約60℃程度の温度で数分～約2時間撹拌すれば終了する。

【0061】なお、反応は不活性ガス、例えば窒素ガス、ヘリウムガス気流中で行うことが好ましい。

【0062】工程(v)は、上記工程により得られる式(XVII)の化合物にマロン酸ジエチルを反応させて式(XVIII)で示される化合物を得る工程である。反応は前記した中から適宜選択される溶媒中で、前記で例示した有機塩基または無機塩基、例えばナトリウム等の塩基の存在下に、式(XVII)の化合物とマロン酸ジエチルとを、溶媒の沸点程度の比較的高温下で約2～約24時間撹拌することにより行うことができる。

【0063】上記の反応で得られる式(XVIII)の化合物は、反応液のまま次の工程に用いることができるが、必要に応じて、前記した通常の精製手段により単離精製することもできる。

【0064】次の工程(w)は上記工程で得られる式(XVIII)の化合物に3-アミノ-4-シアノピラゾールを反応させて、式(XIX)で示される化合物を得る工程である。反応は、前記した中から適宜選択され

る溶媒中で、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の塩基の存在下、両化合物を溶媒の沸点程度の比較的高温で約2時間～約一日攪拌することによって行うことができる。

【0065】なお、反応は不活性ガス、例えば窒素ガス又はヘリウムガス気流中で行うことが好ましい。

【0066】上記の反応で得られる式(XIX)の化合物は、反応液のまま次の工程に用いることができるが、必要に応じて、前記した通常の精製手段により単離精製することもできる。

【0067】次の工程(x)は、上記工程で得られる式(XIX)の化合物をハロゲン化し、式(XX)で示される化合物を得る工程である。反応は、無溶媒又は前記した中から適宜選択される溶媒中で、好ましくは前記例示した有機塩基、例えばトリエチルアミンの存在下に、式(XIX)の化合物と、例えば五塩化リン、チオニルクロリド、オキシ塩化リン等のハロゲン化剤とを、溶媒の沸点程度の比較的高温で約30分～5時間攪拌することにより行うことができる。

【0068】上記の反応で得られる式(XX)の化合物は、反応液のまま次の工程に用いることができるが、必要に応じて、前記した通常の精製手段により単離精製することもできる。

【0069】次の工程(y)は上記工程で得られる式(XX)の化合物にtert-ブチルアミンを反応させて、本発明の式(I-vi)で示される化合物を得る工程である。反応は、前記した中から適宜選択される溶媒中で、好ましくは前記例示した有機塩基、例えばトリエチルアミンの存在下に、式(XX)の化合物とtert-ブチルアミンとを、溶媒の沸点程度の比較的高温で約30分～5時間攪拌することにより行うことができる。

【0070】なお、反応は不活性ガス、例えば窒素ガス又はヘリウムガス気流中で行うことが好ましい。

【0071】当該工程(y)で原料として用いられる式(XX)の化合物の置換基Halが塩素原子である場合には、得られる化合物は式(I-vi)の化合物のハロゲン原子が塩素原子のものとなるが、当該化合物に、前記で例示した中から適宜選択できる溶媒、あるいは3,4-ジクロロトルエン中で、塩化テトラフェニルホスホニウム存在下フッ化セシウムを反応させれば、式(I)の置換基Rがフッ素原子である本発明の化合物を得ることができる。また、同様に適当な溶媒、好ましくはジメチルホルムアミド中で、当該化合物に三臭化リンを反応させれば、式(I)の置換基Rが臭素原子である本発明の化合物を得ることができる。さらに、この臭素置換体に例えばヨウ化カリウム・ヨウ化銅(I)、若しくはヨウ化カリウム・ニッケル触媒を反応させることにより、式(I)の置換基Rがヨウ素原子である本発明の化合物を得ることができる。

【0072】得られる化合物は、前記した通常の精製手

段により単離精製することができる。

【0073】以上の方法に従って本発明の化合物を合成することができるが、式(I)の化合物の置換基Rが(i v)NR¹R²である場合、または(v)CH₂R³の置換基R³がピリジニウム基である場合、当該化合物は必要に応じて有機酸又は無機酸で処理することにより任意の酸付加塩とすることもできる。ここで用いられる有機酸としては、例えば酢酸、酪酸、プロピオン酸、酪酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸等の低級脂肪酸；安息香酸、p-ニトロ安息香酸等の置換又は未置換の安息香酸；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の(ハロ)低級アルキルスルホン酸；ベンゼンスルホン酸、p-ニトロベンゼンスルホン酸、p-ブロモベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホン酸等の置換又は未置換のアリールスルホン酸；ジフェニルリン酸等の有機リン酸を挙げることができ、無機酸としては、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、ホウフッ化水素酸、過塩素酸、亜硝酸等が挙げられる。

【0074】以上のとおり、本発明の化合物はその構造式中に不斉炭素原子を有しないため、製造過程で立体異性体が生ぜず、低コストで量産が可能である。かかる本発明の化合物の優れた薬理効果については後述する。

【0075】本発明の循環器系疾患治療剤は種々の剤型、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、トローチ剤、液剤等の経口投与剤とすることができる。上記製剤化は、それ自体公知の方法によってなし得る。すなわち、本発明化合物(I)をデンプン、マンニトール、乳糖等の賦形剤；カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤；結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤；タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤；軽質無水ケイ酸等の流動性向上剤等を適宜組み合わせて処方することにより錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤又はトローチ剤を製造することができる。かかる経口投与剤をヒトに投与する場合、年齢及び症状等によっても異なるがその有効量、例えば、通常1日に10～100mgを1～3回に分けて経口投与するのが好ましい。

【0076】また、本発明の循環器系疾患治療剤は注射剤とすることもできる。この製剤化は、例えば、界面活性剤や分散剤等により予め生理食塩水等の水性担体に分散又は可溶化しておいてもよいし、あるいはまた、必要時にその都度分散又は可溶化し得よう注射用結晶製剤又は凍結乾燥製剤としてもよい。上記水性担体には前述の成分以外にpH調整剤や安定化剤を任意成分として加えてもよい。かかる注射剤の投与経路は特に限定されず、病状や患者の特性に合わせて静脈内投与、動脈内投与、皮下投与、腹腔内投与などから選択することができる。これらの投与は一気に投与してもよいし点滴等により徐々に投与してもよい。

10

20

30

40

50

【0077】以下に本発明の化合物の薬理試験及び毒性試験の結果を説明する。

【0078】〔薬理試験〕本発明化合物(1)の無麻酔自然発症高血圧ラット(SHR)における降圧作用を、tail-cuff法により評価した。被験薬物としては、後記実施例で製造された化合物(21)、(22)及び(30)を用いた。また、対照化合物としては前記化合物(A) [R_a=C(CH₃)₃; 特開平2-275882号公報参照]を用いた。被験薬物及び対照化合物を、5mg/kgをそれぞれ0.5%CMC生理食塩水*10

表 1

* 水に懸濁して1群4匹のラットに経口投与した。降圧作用は、薬物投与後の血圧の変化を正常時血圧を100%とした降圧率(%)で表わし、最大反応時の降圧率(%)を求めて評価した。また、投与後3時間、5時間及び8時間の降圧率(%)の経時変化をプロットして血圧降下率曲線を求め、この曲線下の面積(降圧面積)から降圧作用の持続性を評価した。結果を表1に示した。

【0079】

【表1】

被験化合物	初期血圧値	降圧率 (%)	降圧面積		
			0-3hr	0-5hr	0-8hr
生理食塩水	168±1	-1.6±0.4	0.2±0.5	0.5±0.5	0.3±0.3
化合物(A)	171±3	-24.6±2.8	-16.9±2.2	-12.3±2.0	-8.3±1.8
化合物(21)	171±2	-7.2±2.2	-2.8±1.1	-2.9±0.9	-
化合物(22)	169±1	-22.5±3.4	-16.7±2.4	-13.5±1.8	-9.7±1.2
化合物(30)	168±2	-4.2±1.9	-0.5±1.0	-	-

【0080】上記の結果から明らかなように、本発明の化合物である被験薬物のいずれについても降圧作用が認められ、対照化合物(A)とほぼ同様な降圧率と持続性を示した。

【0081】また、本発明の化合物についてマグヌス法による血管拡張作用、ノルエピネフリンによる血管収縮に対する抑制作用、冠血管拡張作用等について検討した結果、持続的な効果を有することが判明した。

【0082】〔毒性試験〕本発明の化合物の急性毒性試験を下記の方法で行った。ICR系雄性マウスを4週齢で購入し、約10日間の予備飼育の後実験に供した。被験薬物は、マウス体重10g当たり0.1mlになるように1%セルメチルセルローズ液に懸濁し金属製胃ゾンデを用いて強制経口投与した。尚、マウスは実験の前日から16時間絶食とした。投与後の観察期間を14日間とし、14日後の生存率からリッチフィールド・ウィルコクソン法によってLD₅₀値を求めた。その結果、化合物(21)、(22)及び(30)のLD₅₀値はいずれも2g/kg以上であった。

【0083】

【実施例】以下に本発明の化合物の実施例及び製剤例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、かかる記載によって本発明が何ら限定されるものでないことはいうまでもない。

【0084】なお、以下の記載において用いる略号は、それぞれ下記の意味を有する。

Et : エチル

Ph : フェニル

t-Bu : tert-ブチル

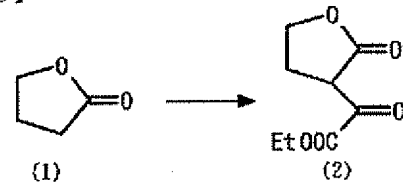
Boc : t-ブトキシカルボニル

Ms : メタンスルホニル

【0085】実施例1

【0086】

【化10】



【0087】ジイソプロピルアミン7.6mlのテトラヒドロフラン50ml溶液を-78℃まで冷却し、この溶液にn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液3.5mlを滴下し同温度にて10分間攪拌する。この溶液にγ-ブチロラクトン(1)3.87gのテトラヒドロフラン30ml溶液を-78℃にて35分間かけて滴下し、その後、同温度にて更に20分間攪拌する。この溶液にシュウ酸ジエチル6.9gのテトラヒドロフラン15ml溶液を加え、-78℃〜-40℃にて2時間攪拌する。反応終了後、2規定塩酸で反応液のpHを1〜2に調整し、酢酸エチルで抽出する。得られた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで

21

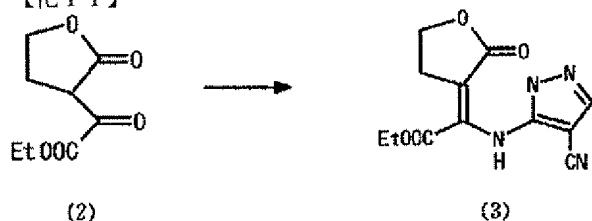
乾燥する。溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル）に付して、化合物（2）を無色油状物として8.13g（収率：80%）得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.39 (t, J=7.3 Hz, 3H)、3.29 (t, J=7.6 Hz, 2H)、4.37 (q, J=7.3 Hz, 2H)、4.50 (t, J=7.6 Hz, 2H)、10.90 (s, 1H)

【0088】実施例2

【0089】

【化11】



10

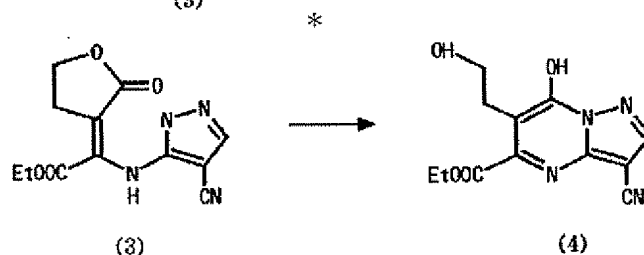
* 【0090】3-アミノ-4-シアノピラゾール570 mgのエタノール5ml溶液に、上記実施例1で得られた化合物（2）1g及びBF₃・メタノール0.2mlを加えて、室温下に18時間攪拌する。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム-メタノール）に付して、化合物（3）を結晶として890mg（収率：60.9%）得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.15 (t, J=7.3 Hz, 3H)、2.84 (t, J=7.3 Hz, 2H)、4.12 (q, J=7.3 Hz, 2H)、4.30 (t, J=7.3 Hz, 2H)、8.46 (s, 1H)、9.23 (s, 1H)、13.33 (s, 1H)

【0091】実施例3

【0092】

【化12】



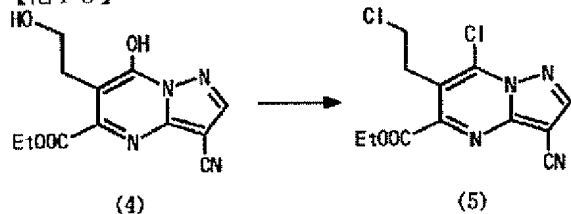
【0093】上記実施例2で得られた化合物（3）890mgに乾燥トリエチルアミン1mlを加えて、室温下で24時間攪拌する。反応終了後、トリエチルアミンを減圧下留去して、化合物（4）を890mg（収率：定量的）得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.08 (t, J=7.3 Hz, 3H)、3.03 (t, J=7.6 Hz, 2H)、4.18 (t, J=7.6 Hz, 2H)、4.42 (t, J=7.3 Hz, 2H)、8.44 (s, 1H)、9.46 (s, 1H)、13.26 (s, 1H)

【0094】実施例4

【0095】

【化13】



【0096】上記実施例3で得られた化合物（4）510mgにオキシ塩化リン15mlを加えて、窒素ガス気流中100℃にて2時間攪拌する。次いで、反応液にト

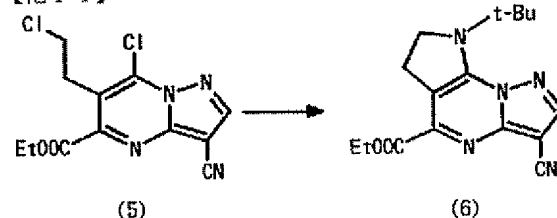
リエチルアミン0.5mlを加えて、同温度にて30時間攪拌する。反応液を氷水中に投入しクロロホルムで抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム）に付して、化合物（5）を530mg（収率：91.7%）得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (t, J=7.6 Hz, 3H)、3.58 (t, J=7.6 Hz, 2H)、3.86 (t, J=7.6 Hz, 2H)、4.52 (q, J=7.6 Hz, 2H)、8.60 (s, 1H)

【0097】実施例5

【0098】

【化14】



【0099】上記実施例4で得られた化合物（5）539mgのジメチルホルムアミド10ml溶液に、t-ブチルアミン2mlを加えて、室温下1時間攪拌する。反

23

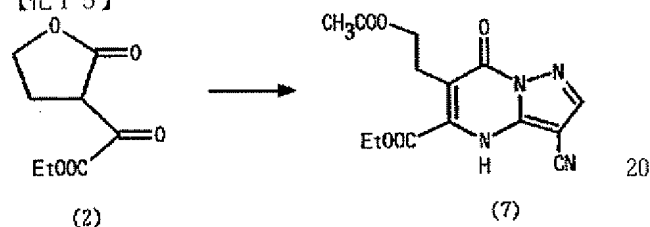
応液を氷水に投入して析出する結晶を濾取し乾燥する。
この結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出
溶媒：クロロホルム-メタノール）に付して、本発明の
エチル 8-tert-ブチル-3-シアノ-6, 7-
ジヒドロ-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロ
[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボキシレート
(6) を520mg (収率：99.0%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (t, J =
7.6 Hz, 3H), 1.74 (s, 9H), 3.45
(t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.12 (t, J =
8.9 Hz, 2H), 4.44 (q, J = 7.6 Hz,
2H), 8.25 (s, 1H)

【0100】実施例6

【0101】

【化15】



10

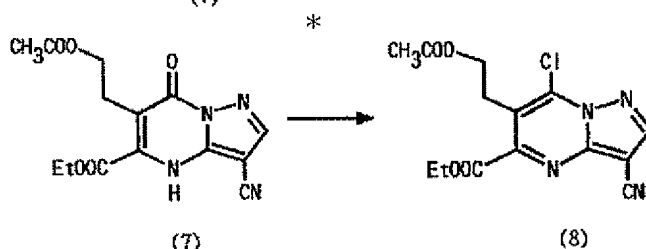
* 【0102】実施例1で得られた化合物(2) 1.16
g 及び3-アミノ-4-シアノピラゾール0.5gをト
ルエン-酢酸(1:1)の混合溶液20mlに溶解し、
この溶液にBF₃・Et₂O 57μlを加えて130℃
にて2.5時間攪拌する。反応終了後、溶媒を減圧下留
去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー（溶出溶媒：クロロホルム-メタノール）に付し
て、化合物(7)を褐色固体として446mg (収率3
0%) 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.37 (t, J
= 6.9 Hz, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.9
8 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.14 (t, J =
6.6 Hz, 2H), 4.43 (q, J = 6.9 Hz,
2H), 8.44 (s, 1H)

【0103】実施例7

【0104】

【化16】



【0105】実施例6で得られた化合物(7) 436mg (収率：30%) 得た。

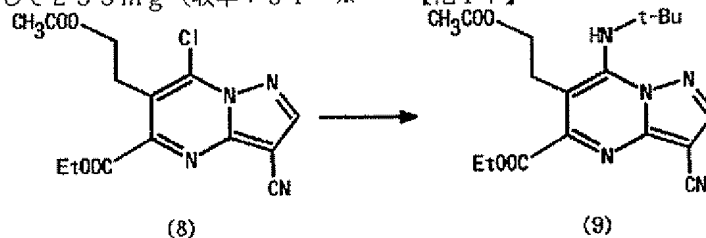
gのオキシ塩化リン1.5ml溶液に、氷冷下トリエチ
ルアミン0.2mlを加え、120℃にて1.5時間攪
拌する。反応液に氷水及び炭酸カリウムを加え、この溶
液をクロロホルムで抽出して得られた有機層を水洗した
後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し
て得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
（溶出溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル）に付して、化
合物(8)を褐色固体として233mg (収率：51%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (t, J =
7.3 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.45
(t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.37 (t, J =
6.6 Hz, 2H), 4.53 (q, J = 7.3 Hz,
2H), 8.54 (s, 1H)

【0106】実施例8

【0107】

【化17】



【0108】実施例7で得られた化合物(8) 579mg
のジメチルフォルムアミド5.7ml溶液に、t-ブ
チルアミン0.26ml及びトリエチルアミン0.26
mlを加えて90℃にて2時間攪拌する。反応終了後、
溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラム

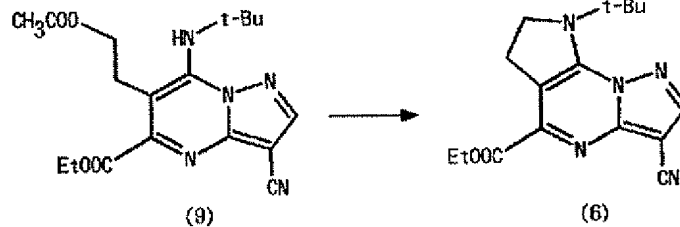
クロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン-酢酸エ
チル）に付して、化合物(9)を淡褐色固体として52
8mg (収率：82%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (t, J =
7.3 Hz, 3H), 1.63 (s, 9H), 2.11

50

25
(s, 3H)、3.05 (t, J=7.3Hz, 2H)、4.26 (t, J=7.3Hz, 2H)、4.48 (q, J=7.3Hz, 2H)、6.21 (s, 1H)、8.30 (s, 1H)

* 【0109】 実施例9
【0110】
【化18】

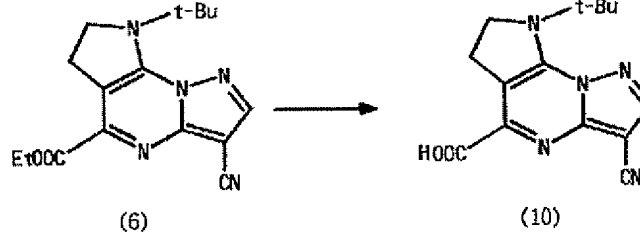


【0111】 実施例8で得られた化合物(9) 457mgのジメチルフォルムアミド10ml溶液に水素化ナトリウム52mgを加えて、50℃にて2時間攪拌する。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル)に付して、本発明の8-tert-ブチル-3-シアノ-6,7-ジヒドロ-8H-ピロロ[3,2-e]ピラゾロー[1,5-a]ピリミジン-5-カルボキシレート

※ (6)を淡黄色粉末として294mg (収率: 77%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (t, J=7.3Hz, 3H)、1.74 (s, 9H)、3.45 (t, J=8.9Hz, 2H)、4.12 (t, J=8.9Hz, 2H)、4.44 (q, J=7.3Hz, 2H)、8.26 (s, 1H)

【0112】 実施例10
【0113】
【化19】

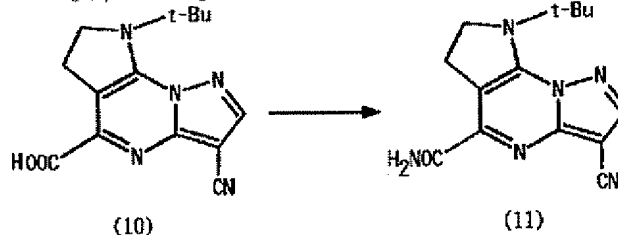


【0114】 実施例9で得られた化合物(6) 638mgをテトラヒドロフラン-エタノール(1:1)の混合溶液34mlに溶解し、この溶液に0℃にて1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え同温度にて2時間攪拌する。反応液を2規定塩酸で中和し溶媒を減圧下留去した後さらに2規定塩酸を加えて酢酸エチルで抽出する。得られた有機層を氷水、飽和食塩水で順次洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥する。得られた溶液の溶媒を減圧下留去して、本発明の8-tert-ブチル-3-シアノ-6,7-ジヒドロ-8H-ピロロ[3,2-e]ピラゾロー[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸(10)を淡黄色粉末として560mg (収率: 96%) 得た。

30★ロー [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸(10)を淡黄色粉末として560mg (収率: 96%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.77 (s, 9H)、3.53 (t, J=9.2Hz, 2H)、4.21 (t, J=9.2Hz, 2H)、8.27 (s, 1H)

【0115】 実施例11
【0116】
【化20】

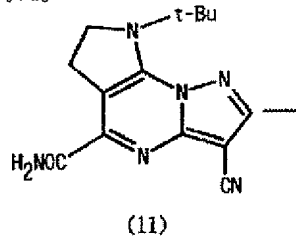


【0117】 実施例10で得られた化合物(10) 66mgのテトラヒドロフラン1ml溶液にトリエチルアミン39μlを加える。この溶液に、さらにクロル炭酸エチル27μlのテトラヒドロフラン0.25mlを一

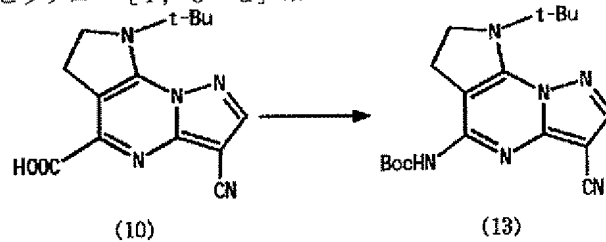
0℃で滴下し、同温度にて40分間攪拌する。ついで、この反応液に28%アンモニア水0.23mlを加えて室温にて1時間攪拌する。反応液の溶媒を減圧下留去した後さらに10%クエン酸を加えて酢酸エチルで抽出す

27

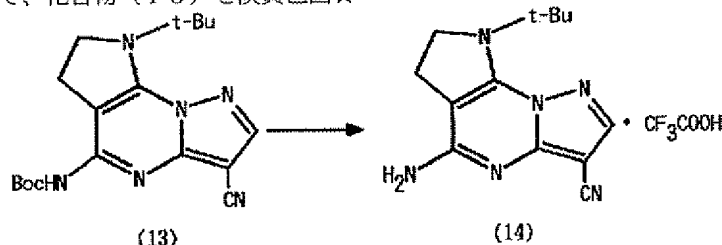
る。得られる有機層を飽和食塩水で洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム-メタノール）に付して、本発明の8-tert-ブチル-3-シアノ-6,7-ジヒドロ-8H-ピロロ[3,2-e]ピラゾロー[1,5-a]ピリミジン-5-カルボキサミド(11)を淡黄色粉末として47mg(収率:71%)得た。



【0120】実施例11で得られた化合物(11)100mgにオキシ塩リン5mlを加えて、加熱還流下、1時間攪拌する。反応終了後、反応液を水に投入しクロロホルムで抽出する。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル）に付して、本発明の8-tert-ブチル-3,5-ジシアノ-6,7-ジヒドロ-8H-ピロロ[3,2-e]ピラゾロー[1,5-a]※



【0123】実施例10で得られた化合物(10)467mgのtert-ブタノール9.3ml溶液にトリエチルアミン0.25ml及びジフェニルリン酸アジド0.54gを加えて90℃にて21時間攪拌する。反応液をクロロホルムで抽出して得られる有機層を5%クエン酸水溶液、飽和重曹水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル）に付して、化合物(13)を淡黄色固★



【0126】実施例13で得られた化合物(13)409mgのジクロロメタン10ml溶液に、0℃にてトリ

28

*¹H-NMR(CDC1₃及びCD₃OD) δ:1.75(s,9H)、3.53(t,J=8.9Hz,2H)、4.14(t,J=8.9Hz,2H)、8.27(s,1H)

【0118】実施例12

【0119】

【化21】

※ピリミジン(12)を70mg(収率:74.5%)得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ:1.76(s,9H)、3.31(t,J=8.9Hz,2H)、4.23(t,J=8.9Hz,2H)、8.28(s,1H)

【0121】実施例13

【0122】

【化22】

★体として429mg(収率:74%)得た。

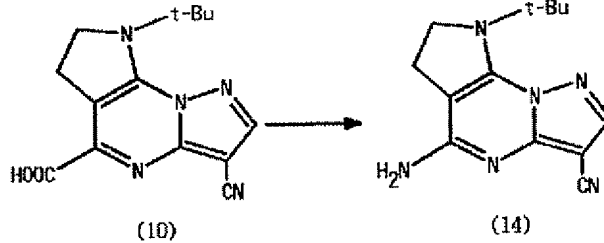
¹H-NMR(CDC1₃) δ:1.42(s,9H)、1.62(s,9H)、3.08(t,J=9.2Hz,2H)、3.95(t,J=9.2Hz,2H)、8.05(s,1H)

【0124】実施例14

【0125】

【化23】

フルオロ酢酸1.8mlを加え、同温度にて21時間攪拌する。反応液の溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム-メタノール）に付して、本発明の5-アミノ-8-tert-ブチル-3-シアノ-6,7-ジヒドロ-8H-ピロロ[3,2-e]ピラゾロ-[1,5-a]ピリミジン・トリフルオロ酢酸塩(14)を無色粉末として182mg（収率：43%）得た。

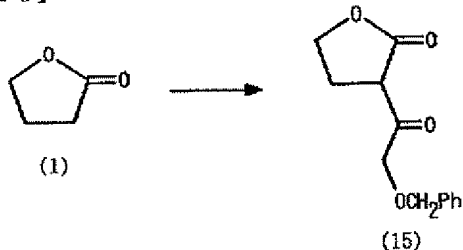


【0129】上記実施例10で得られた化合物(10) 1.54gのアセトン6ml溶液にトリエチルアミン6mlを加え、更に、氷冷下この溶液にクロル炭酸エチル0.7mlのアセトン1.5ml溶液を加えて、0℃にて30分間攪拌する。反応液にナトリウムアジド720mgの2ml水溶液を滴下して、更に30分間攪拌する。反応液を氷水に投入し、析出する結晶を濾取する。得られた結晶を乾燥した後、トルエン30mlに溶解して得られる溶液を1時間加熱還流する。溶媒を減圧下留去して得られる結晶をエタノールから再結晶して、本発明の5-アミノ-8-tert-ブチル-3-シアノ-6,7-ジヒドロ-8H-ピロロ[3,2-e]ピラゾロ-[1,5-a]ピリミジン(14)を1.36g（収率：98.6%）得た。得られた化合物のNMRデータは上記実施例14で得られたものと完全に一致した。

【0130】実施例16

【0131】

【化25】



* ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64 (s, 9H)、2.82 (t, J=9.2Hz, 2H)、3.97 (t, J=9.2Hz, 2H)、5.88 (brs, 2H)、7.94 (s, 1H)

【0127】実施例15

【0128】

【化24】

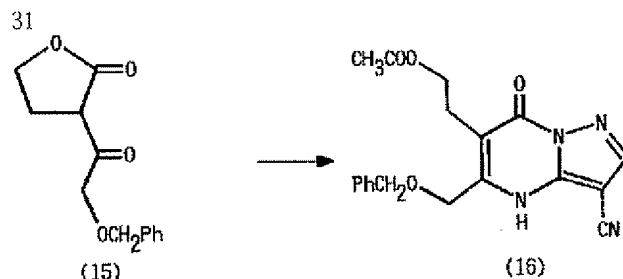
【0132】ジイソプロピルアミン4.1mlのテトラヒドロフラン32ml溶液を-78℃まで冷却し、この溶液にn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(1.61M)18.2mlを滴下し同温度にて10分間攪拌する。この溶液にγ-ブチロラクトン(1)2.09gのテトラヒドロフラン21ml溶液を-78℃にて40分間かけて滴下し、その後、同温度にて更に20分間攪拌する。この溶液にメチルベンジルオキシアセテート5.26gのテトラヒドロフラン10.5ml溶液を加え、-60℃~-50℃にて2時間攪拌する。反応終了後0℃まで戻し、6規定塩酸で反応液のpHを1~2に調整し、酢酸エチルで抽出する。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル）に付して、化合物(15)を無色油状物として5.57g（収率：97.9%）得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.19~2.38 (m, 1H)、2.68~2.82 (m, 1H)、3.91 (dd, J=7.58, 9.56Hz, 1H)、4.30~4.44 (m, 2H)、4.30及び4.49 (ABq, J=17.32Hz, 2H)、4.60及び4.65 (ABq, J=11.55Hz, 2H)、7.28~7.37 (m, 5H)

【0133】実施例17

【0134】

【化26】



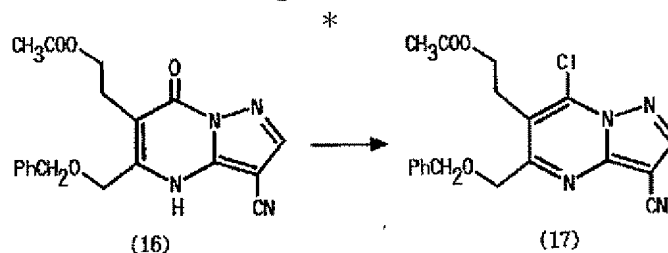
【0135】実施例16で得られた化合物(15) 5.57 g 及び3-アミノ-4-シアノピラゾール 2.83 g を酢酸13.1 ml に溶解して、95℃にて20時間加熱撹拌する。この溶液に $\text{BF}_3 \cdot \text{エーテル}$ 57 μl を加えて130℃にて2.5時間撹拌する。反応終了後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル、およびクロロホルム-アセトン)に付して、化合物(16)を褐色のペースト状固体として3.64 g (収率41.8%) 得た。

* $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.93 (s, 3H)、2.83 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H)、4.22 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H)、4.67 (s, 2H)、4.74 (s, 2H)、7.34~7.37 (m, 5H)、8.00 (s, 1H)、9.86 (b s, 1H)

【0136】実施例18

【0137】

【化27】



【0138】実施例16で得られた化合物(16) 1.0 g 及びオキシ塩化リン1.27 ml をN, N-ジイソプロピルエチルアミン4.76 ml に溶解し、130℃で1時間加熱撹拌する。反応終了後反応液を氷水に投入し、炭酸カリウムを加えてクロロホルムで抽出する。得られた有機層をショートカラム(シリカゲル10 g、溶出溶媒: クロロホルム)に付した後濃縮して酢酸エチルを加え、1規定塩酸で洗浄する。この溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を減圧下留去して、化合物(17)を褐色固体として546.7 mg (収率: 52%) ※

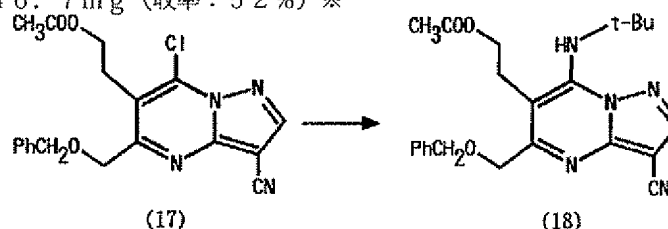
※得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.01 (s, 3H)、3.37 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H)、4.32 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H)、4.67 (s, 2H)、4.84 (s, 2H)、7.29~7.36 (m, 5H)、8.43 (s, 1H)

【0139】実施例19

【0140】

【化28】



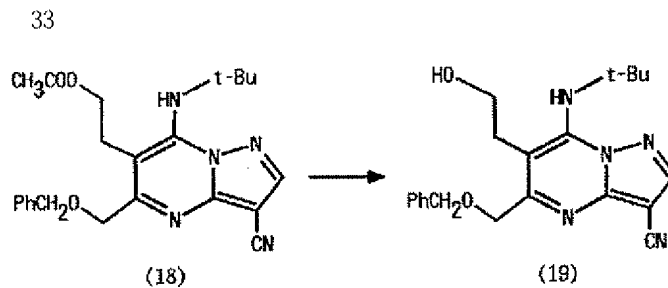
【0141】実施例18で得られた化合物(17) 1.12 g、t-ブチルアミン1.6 ml 及びトリエチルアミン0.42 ml をジメチルホルムアミド31 ml に溶解して、90℃で2時間加熱撹拌する。反応終了後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル)に付して、化合物(18)を淡褐色固体として752.1 mg (収率: 61.0%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59 (s, 9H)、2.09 (s, 3H)、3.07 (t, $J=7.26\text{ Hz}$, 2H)、4.18 (t, $J=7.26\text{ Hz}$, 2H)、4.61 (s, 2H)、4.69 (s, 2H)、5.90 (b s, 1H)、7.32~7.37 (m, 5H)、8.24 (s, 1H)

【0142】実施例20

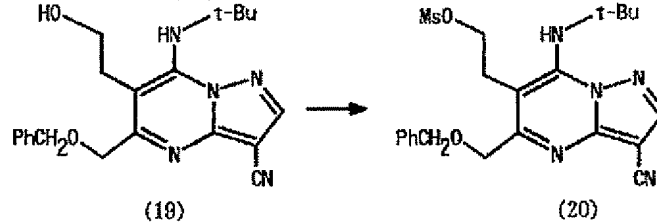
【0143】

【化29】



【0144】実施例19で得られた化合物(18)825mgを、メタノール15ml及びテトラヒドロフラン5mlの混合溶媒に溶解し、炭酸カリウム847mgを加えて室温にて3時間攪拌する。反応終了後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を酢酸エチルに溶解して、水及び飽和食塩水で洗浄する。硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去して化合物(19)を淡白色固体として0.74g(収率:定量的)得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.54(s, 9) *



【0147】実施例20で得られた化合物(19)37.5mgのクロロホルム1.0ml溶液に、0℃にて攪拌しながらメタンスルホンクロライド0.01mlを加えた後、トリエチルアミン0.019mlを徐々に滴下する。滴下終了後、同温度にて更に1時間攪拌する。反応終了後、溶媒を濃縮しシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル)に付して、化合物(20)を淡黄白色固体として38.5mg(収率: 84.6%)得た。

* H)、2.96(t, J=5.28Hz, 2H)、3.96(t, J=5.28Hz, 2H)、4.58(s, 2H)、4.67(s, 2H)、6.74(bs, 1H)、7.31~7.35(m, 5H)、8.21(s, 1H)

【0145】実施例21

【0146】

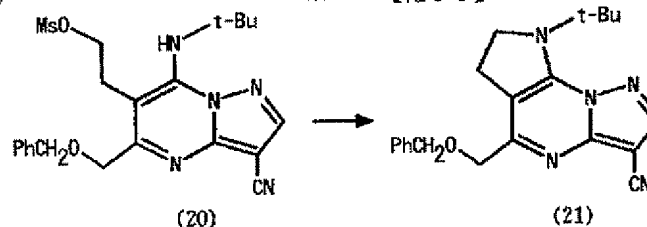
【化30】

* ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.56(s, 9H)、2.85(s, 3H)、3.23(t, J=6.77Hz, 2H)、4.36(t, J=6.77Hz, 2H)、4.61(s, 2H)、4.71(s, 2H)、5.60(bs, 1H)、7.33~7.37(m, 5H)、8.24(s, 1H)

【0148】実施例22

【0149】

【化31】



【0150】実施例21で得られた化合物(20)898.3mg及びトリエチルアミン0.28mlのジメチルホルムアミド25ml溶液を90℃にて3時間攪拌する。反応液から溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル)に付して、本発明の5-ベンジロキシメチル-8-tert-ブチル-3-シアノ-6,7-ジヒドロ-8H-ピロロ[3,2-e]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(21)を淡黄白色固体として564.7mg(収率: 79.8%)得た。

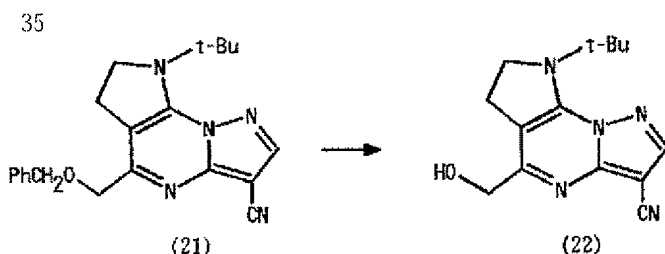
IR(cm⁻¹, KBr): 2225、1620、1580

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.70(s, 9H)、3.14(t, J=9.24Hz, 2H)、4.02(t, J=9.24Hz, 2H)、4.60(s, 2H)、4.61(s, 2H)、7.31~7.38(m, 5H)、8.17(s, 1H)

【0151】実施例23

【0152】

【化32】



【0153】実施例22で得られた化合物(21) 992.0mg、BF₃・Et₂ 0.27ml及びエチルチオール5.6mlをジクロロメタン16mlに溶解し、室温にて89時間攪拌する。反応終了後、この溶液に水及びジクロロメタンを加えて分液し有機層を得る。一方、分離した水層をアルカリ性に調整して、更にジクロロメタンで抽出する。得られた有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル、およびクロロホルム-アセトン)に付して、本発明の8-tert-ブチル-3-シアノ-6, 7-ジヒドロ-5-ヒドロ*

*キシメチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロー[1, 5-a]ピリミジン(22)を淡黄白色固体として460.6mg(収率: 61.8%)得た。

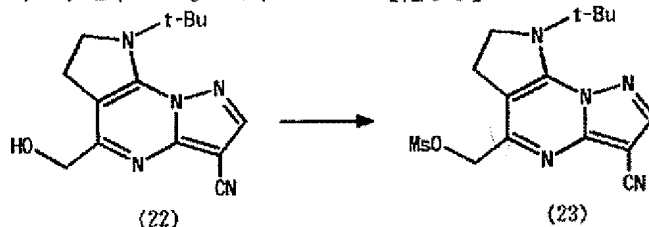
IR (cm⁻¹): 3410、2205、1605、1580

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.72 (s, 9H)、2.99 (t, J=9.24Hz, 2H)、4.10 (t, J=9.24Hz, 2H)、4.59 (s, 2H)、8.18 (s, 1H)

【0154】実施例24

【0155】

【化33】



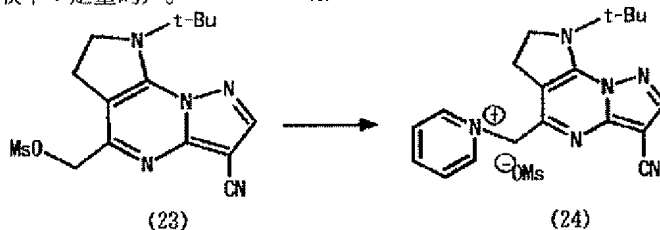
【0156】実施例23で得られた化合物(22) 706.3mgのジクロロメタン35ml溶液に、氷冷下、攪拌しながらメタンスルホンクロライド0.26mlを加えた後、トリエチルアミン0.47mlを徐々に滴下し、滴下終了後、0℃にて更に25時間攪拌する。反応液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、化合物(23)を淡黄白色固体の粗製物として得た(収率: 定量的)。

※¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.72 (s, 9H)、3.19 (t, J=8.75Hz, 2H)、3.22 (s, 3H)、4.11 (t, J=8.75Hz, 2H)、5.21 (s, 2H)、8.20 (s, 1H)

【0157】実施例25

【0158】

【化34】



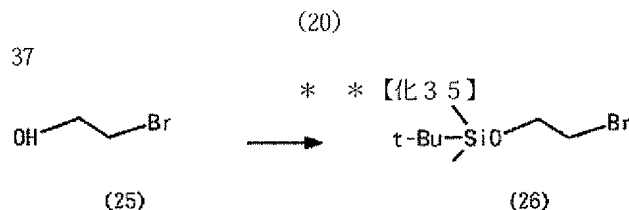
【0159】実施例24で得られた化合物(23) 150mg及びピリジン0.35mlをジクロロメタン中、室温にて91.5時間攪拌する。反応終了後、析出する不溶解物を濾取し、ジクロロメタン及びn-ヘキサンで洗浄して乾燥し、本発明の8-tert-ブチル-3-シアノ-6, 7-ジヒドロ-5-ピリジニウムメチル-8H-ピロロ[3, 2-e]ピラゾロー[1, 5-a]ピリミジン・メシレート(24)を淡黄白色固体として123.0mg(収率: 66.9%)得た。

IR (cm⁻¹, KBr): 3060、2210、1610、1580

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1.75 (s, 9H)、2.69 (s, 3H)、3.25 (t, J=9.24Hz, 2H)、4.28 (t, J=9.24Hz, 2H)、5.89 (s, 2H)、8.16~8.22 (m, 2H)、8.32 (s, 1H)、8.67~8.73 (m, 1H)、9.03~9.06 (m, 2H)

50 【0160】実施例26

【0161】



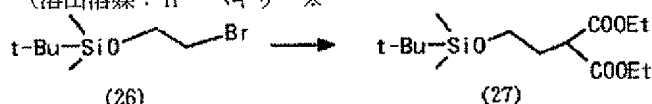
【0162】 t-ブチルジメチルシリクロライド 15.05 g 及びイミダゾール 17.02 g を無水アセトニトリル 200 ml に溶解し、窒素ガス気流中、室温にて 10 分間攪拌する。この溶液にエチルプロモヒドリン (25) 13.2 g を加えて、窒素ガス気流中、室温にて 18 時間攪拌する。反応液から溶媒を減圧下留去して得られる残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、1 規定塩酸及び水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサ

※ン) に付して、化合物 (26) を無色液体として 17.75 g (収率: 74.2%) 得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.08 (s, 6H)、0.90 (s, 9H)、3.39 (t, J=6.6 Hz, 2H)、3.89 (t, J=6.6 Hz, 2H)

【0163】 実施例 27

【0164】

【化36】



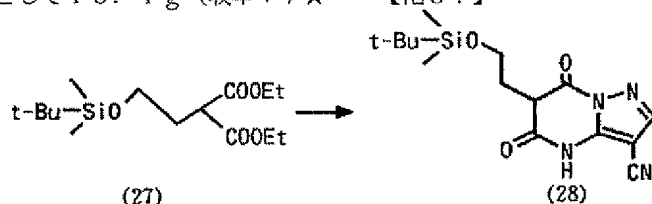
【0165】 ナトリウム 1.59 g を、窒素ガス気流中室温にて無水エタノール 150 ml に溶解し、この溶液にマロン酸ジエチル 9.6 g 及び上記実施例 26 で得られた化合物 (26) 16.5 g を加えて、窒素ガス気流中 16 時間加熱還流する。反応終了後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣を酢酸エチルに溶解して水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) に付して、化合物 (27) を無色液体として 15.1 g (収率: 7★

20★9.1%) 得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.03 (s, 6H)、0.88 (s, 9H)、1.26 (t, J=7.0 Hz, 6H)、2.07~2.14 (m, 2H)、3.58 (t, J=7.2 Hz, 1H)、3.65 (t, J=5.9 Hz, 2H)、4.13~4.24 (m, 4H)

【0166】 実施例 28

【0167】

【化37】



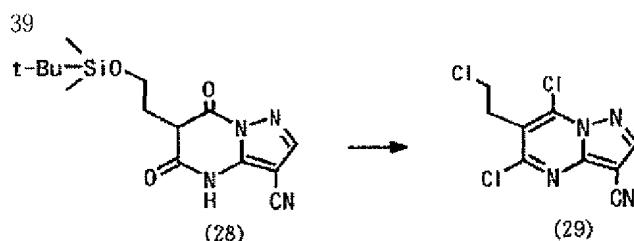
【0168】 ナトリウム 0.92 g を、窒素ガス気流中室温にて無水エタノール 100 ml に溶解し、この溶液に上記実施例 27 で得られた化合物 (27) 6.36 g 及び 3-アミノ-4-シアノピラゾール 2.16 g を加えて、窒素ガス気流中 21 時間加熱還流する。反応終了後、析出物を濾取してエタノールで洗浄し減圧下乾燥する。得られる固体を水に溶解し、氷冷下、1 規定塩酸で pH を 4 に調整した後食塩で塩析する。析出物を濾取して水で洗浄し減圧下乾燥して、化合物 (28) を淡赤色

固体として 3.33 g (収率: 49.9%) 得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: -0.04 (s, 6H)、0.84 (s, 9H)、2.59~2.71 (m, 2H)、3.53 (t, J=6.4 Hz, 2H)、3.96~5.00 (m, 2H)、8.24 (s, 1H)

【0169】 実施例 29

【0170】

【化38】



【0171】実施例28で得られた化合物(28)3.34gにオキシ塩化リン10.7gを加え、氷冷下、トリエチルアミン1.01gを加える。この混合物を120℃にて2時間加熱撹拌した後室温に戻し、氷水中に投入する。この水溶液のpHを炭酸カリウムでアルカリ性に調整した後クロロホルムで抽出し、得られた有機層を炭酸カリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル-クロロホルム)に付し*

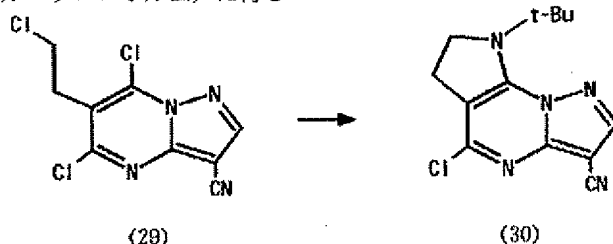
*て、化合物(29)を白色結晶として1.56g(収率: 56.6%)得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.51 (t, J=6.9 Hz, 2H)、3.86 (t, J=6.9 Hz, 2H)、8.45 (s, 1H)

【0172】実施例30

【0173】

【化39】



【0174】実施例29で得られた化合物(29)0.74gを無水ジメチルホルムアミドに溶解し、この溶液にt-ブチルアミン0.197g及びトリエチルアミン0.545gを加えて、窒素ガス気流中、90℃にて2時間加熱撹拌する。反応終了後、室温まで冷却して析出する固体を濾取し、エタノールで洗浄した後減圧下乾燥して、本発明の8-tert-ブチル-5-クロロ-3-シアノ-6,7-ジヒドロ-8H-ピロロ[3,2-e]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(30)を※

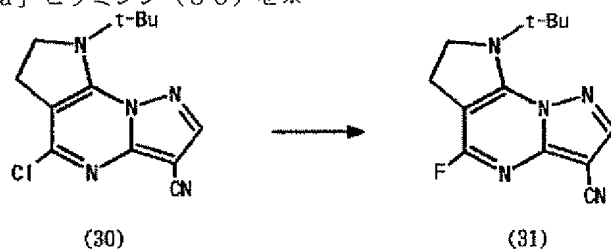
※無色結晶として0.63g(収率: 85.1%)得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.71 (s, 9H)、3.10 (t, J=9.2 Hz, 2H)、4.09 (t, J=9.2 Hz, 2H)、8.16 (s, 1H)

【0175】実施例31

【0176】

【化40】



【0177】実施例30で得られた化合物(30)200mgを3,4-ジクロロトルエン3mlに溶解し、この溶液に更にフッ化セシウム219mg及び(C₆H₅)₄P⁺Cl⁻2.7mgを加えて、窒素ガス気流中、200℃にて24時間加熱撹拌する。反応終了後、不溶解物を濾去して得られた溶液から溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル)に付して、本発明の8-tert-ブチル-3-シアノ-6,7-

ジヒドロ-5-フルオロ-8H-ピロロ[3,2-e]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(31)を白色結晶として56.5mg得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.71 (s, 9H)、3.06 (t, J=9.4 Hz, 2H)、4.11 (t, J=9.4 Hz, 2H)、8.15 (s, 1H)

【0178】製剤例1(錠剤)

組成：化合物（21）	25 g
乳糖	130 g
結晶セルロース	20 g
とうもろこし澱粉	20 g
3%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液	100 ml
ステアリン酸マグネシウム	2 g

製法：化合物21、乳糖、結晶セルロース及びとうもろこし澱粉を、60メッシュふるいで篩過し均一に混合したのち練合機にいれ、3%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液を注加して練合した。次いで16メッシュふるいで篩過造粒し、50℃で送風乾燥した。乾燥後、16*

*メッシュふるいを通して整粒を行い、ステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠機で直径8mm、重量200mgの錠剤にした。

【0179】製剤例2（カプセル剤）

組成：化合物（22）	25 g
乳糖	125 g
コーンスターチ	48.5 g
ステアリン酸マグネシウム	1.5 g

製法：上記成分を細かく粉末にし、均一な混合物になるよう十分攪拌したのち、これを0.2gずつゼラチンカ※

※プセルに充填し、経口投与用のカプセル剤を得た。

【0180】製剤例3（錠剤）

組成：化合物（10）	25 g
乳糖	130 g
結晶セルロース	20 g
とうもろこし澱粉	20 g
3%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液	100 ml
ステアリン酸マグネシウム	2 g

製法：化合物（10）に乳糖、結晶セルロース及びとうもろこし澱粉を60メッシュふるいで篩過し、均一に混合したのち練合機にいれ、3%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液を注加して練合した。次いで16メッシュふるいで篩過造粒し、50℃で送風乾燥した。乾燥後、16メッシュふるいを通して整粒を行い、ステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠機で直径8mm、重量200mgの錠剤にした。

★る損失がなく、同様の薬効を示す類似化合物より製造コストが低い。そのため、現実の臨床の場で用いられる医薬品として開発する場合に有利である。また、当該化合物を含有する本発明の循環器系疾患治療剤は、優れた血管拡張作用、冠血流量増加作用、抗高脂血症作用、血小板凝集抑制作用、降圧作用などを有し、効果の持続性及び安全性も高い。そのため、虚血性心疾患、例えば狭心症、心筋梗塞など、脳を含む循環不全に伴う疾患、高血圧症、動脈硬化症、血栓などの予防及び治療剤として有用である。

【0181】

【発明の効果】本発明の化合物（I）は、製造工程で立体異性体を生じることがないので異性体の分離操作によ★

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶ A61K 31/505	識別記号 ADN	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
(72)発明者 ▲高▼▲桑▼ 貴子 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 化成工業株式会社戸塚研究所内	ポーラ		(72)発明者 清水 壽 徳島県徳島市南庄町4丁目35-8	セジュールサトウ202号
(72)発明者 岸井 兼一 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 化成工業株式会社戸塚研究所内	ポーラ		(72)発明者 金田 宗一 埼玉県志木市柏町4-3-63	サニーコート柏101号
(72)発明者 松永 浩 埼玉県新座市新座3丁目6-3-307			(72)発明者 熊谷 年夫 埼玉県川越市小仙波町3-15-37	

(72)発明者 長瀬 祐之助
東京都練馬区西大泉 3-2-7